

## Fortgeschrittenes Melanom

### Vorteile einer kombinierten Checkpoint-Blockade in der adjuvanten Melanomtherapie

**Auch nach einer Melanomresektion sind Rezidive häufig und die Überlebenszeiten der Patienten begrenzt. Zu den Highlights des diesjährigen, virtuell abgehaltenen Meetings der American Academy of Dermatology (AAD) gehört deshalb eine deutsche Studie, die den Vorteil der Nivolumab-basierten adjuvanten Therapie bei Patienten mit reseziertem Stadium-IV-Melanom gezeigt hat. Über diese Studie berichtete Prof. Antonio Cozzio aus St. Gallen beim ebenfalls virtuellen 4. Post-AAD-Highlight-Meeting 2020.**

Die Checkpoint-Inhibitoren haben die Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Melanoms revolutioniert: Die PD-1-Rezeptor-Hemmer Nivolumab und Pembrolizumab sowie der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab sind bereits bei Patienten in diesen Tumorstadien erfolgreich im Einsatz.

#### Einsatz nach Melanomresektion

In der Phase-II-Studie IMMUNED wurde nun der Einsatz dieser Checkpoint-Inhibitoren als adjuvante Therapie bei Patienten nach der Resektion eines Melanoms im Stadium IV (ohne aktive Krankheit) untersucht (1). Insgesamt 167 erwachsene Patienten (18–80 Jahre) aus 20 deutschen Zentren wurden in die plazebokontrollierte Doppelblindstudie aufgenommen. Bei allen war zuvor ein Melanom im Stadium IV chirurgisch oder radiotherapeutisch behandelt worden, und als Einschlusskriterium durfte kein Hinweis auf eine Resterkrankung vorliegen. Vorbehandlungen mit Immuntherapien oder immunsuppressive Therapien in den letzten 30 Tagen waren ebenfalls Ausschlusskriterien. Die Patienten wurden randomisiert entweder mit der Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab (3 mg/kg KG Ipilimumab plus 1 mg/kg KG Nivolumab i.v. alle 3 Wochen für insgesamt 4 Anwendungen, danach 3 mg/kg KG Nivolumab alle 2 Wochen), mit Nivolumab allein (3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen) oder mit Plazebo behandelt.

Der erste und nach den Worten von Cozzio wichtigste Endpunkt war das rezidivfreie Überleben – und diesbezüglich lieferte die Kombinationstherapie die mit Abstand besten Resultate: Diesen Endpunkt erreichten nach 12 Monaten 75% unter der Kombinationstherapie und 52% unter der Nivolumab-Monotherapie, verglichen mit 32% unter Plazebo. Auch nach 2 Jahren waren die Patienten der Verumgruppen signifikant im Vorteil, mit einem rezidivfreien Überleben von 70% unter der Kombination und 42% unter der Monotherapie, während zu diesem Zeitpunkt in der Plazebogruppe nur noch 14% rezidivfrei waren. Die Hazard Ratio für ein Rezidiv lag damit für die adjuvante Kombinationstherapie gegenüber Plazebo bei 0,23.

#### Alle Patientengruppen profitierten

Im Ergebnis erwiesen sich somit sowohl die Ipilimumab-Nivolumab-Kombination als auch die Nivolumab-Monotherapie als signifikant besser gegenüber Plazebo. Die Subgruppenanalysen bestätigten zudem, dass alle Patientengruppen profitierten. Von der Kombinationstherapie profitierten insbesondere Patienten mit einer BRAF-Mutation.

Dass die Ergebnisse für Nivolumab insgesamt etwas schlechter ausfielen als in der Zulassungsstudie CheckMate, ist nach Einschätzung der Autoren dadurch zu erklären, dass die Patienten dieser aktuellen Studie deutlich schwerere Vor-

erkrankungen hatten als in den Zulassungsstudien. Dementsprechend war auch die Nebenwirkungsrate hoch: Nebenwirkungen der Grade 3 bis 4 traten bei 71% der Patienten in der Kombinationstherapiegruppe auf; bei 62% führten sie zum Abbruch der adjuvanten Therapie, und zwar im Median bereits nach 2 Gaben der adjuvanten Kombination. Unter der Nivolumab-Monotherapie kam es noch bei 27% zu Nebenwirkungen der Grade 3 bis 4 und bei 13% zum Therapieabbruch. Der Vorteil der adjuvanten Therapie blieb aber trotz des Therapieabbruchs bestehen. Möglicherweise würden deshalb tiefere Ipilimumab-Nivolumab-Dosen genügen, um den adjuvanten Effekt zu erzielen, so die Vermutung der Autoren.

#### Fazit

IMMUNED sei damit die erste doppelblinde, randomisierte Studie, welche bei der Melanomkrankung im resezierten Stadium IV eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens habe zeigen können, so das Fazit von Cozzio. Als limitierend erwies sich allerdings die hohe Nebenwirkungsrate. Es bleibe deshalb wichtig, die Gesamtüberlebenszahlen abzuwarten, um die Frage nach dem konkreten Vorteil der adjuvanten Therapie für die Patienten zu beantworten. ■

Adela Žatecky

Quelle: 4. Post AAD Highlight Meeting (virtuell) am 2. Juli 2020

#### Referenz:

1. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, et al.: Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395(10236): 1558–1568.